



ISSN 2595-5519

BETA -LACTAMASES DE ESPECTRO ESTENDIDO (ESBL): IMPORTÂNCIA DE SUA DETECÇÃO NO TRATAMENTOS DAS BACTÉRIAS RESISTENTES

Ana Claudia Paludo¹
Sikiru Olaitan Balogun^{2*}

RESUMO

A resistência bacteriana aos antibióticos é um dos desafios mais importantes dos sistemas de saúde. A resistência aos antibióticos se desenvolve como uma natural consequência da habilidade da população bacteriana de se adaptar. O uso indiscriminado de antibióticos aumenta a pressão seletiva e, ainda, a oportunidade da bactéria ser exposta aos mesmos, facilitando também, a aquisição de mecanismos de resistência. Os β -lactâmicos estão entre os medicamentos mais bem-sucedidos no tratamento de infecções bacterianas causadas por numerosas espécies nos últimos 60 anos e representam mais de 65% do mercado mundial de antibióticos, mas têm sido afetados pelo problema do aumento clínico de resistência. Este trabalho visa relatar as informações recentes sobre resistência aos antibióticos β -lactâmicos e o mecanismo de ação de sua resistência. Foi realizado um levantamento bibliográfico juntamente às bases de dados MEDLINE, PubMed, BIREME, SCIELO e Google acadêmico. Para realização deste trabalho foram analisados 36 artigos, dissertações de publicações nacionais e internacionais, dos quais foram utilizados apenas 17, onde apresenta relatos sobre antimicrobianos, como os β -lactâmicos, que são os principais agentes antibacterianos utilizados na medicina devido ao seu efeito bactericida e bacteriostático. Bactérias produtoras de ESBL espalham-se rapidamente em todo o mundo, indicando a necessidade de sistemas de monitoramento contínuo e medidas efetivas de controle da infecção. Além disso, as opções terapêuticas para infecções causadas por microrganismos produtores de ESBL estão se tornando cada vez mais limitadas. O uso de antibióticos, particularmente as oximinocefalosporinas, e a transferência hospitalar são fatores de risco bem definidos para a aquisição de bactérias produtoras de ESBL.

Palavras-chaves: resistência bacteriana, antibióticos β -lactâmicos, β -lactamases, uso racional.

¹ Aluna de iniciação científica. Curso de Farmácia, Faculdade Noroeste do Mato Grosso - AJES, MT.
anaclaudiapaludo@hotmail.com

² Professor, Doutor, Curso de Farmácia, Faculdade Noroeste do Mato Grosso - AJES, MT.
balogun.zhikrullah@gmail.com



ISSN 2595-5519

ABSTRACT

Bacterial resistance to antibiotics is one of the most important challenges facing healthcare systems. Antibiotic resistance develops as a natural consequence of the bacterial population's ability to adapt. The indiscriminate use of antibiotics increases the selective pressure and also the opportunity of the bacteria to be exposed to them, also facilitating the acquisition of resistance mechanisms. B-lactams are among the most successful drugs in the treatment of bacterial infections caused by numerous species in the last 60 years and represent over 65% of the world antibiotic market, but have been affected by the problem of clinical resistance increase. This paper aims to report recent information on resistance to β -lactam antibiotics and the mechanism of action of their resistance. A bibliographic survey was carried out along with MEDLINE, PubMed, BIREME, SCIELO and Google academic databases. For this study, 36 articles, dissertations from national and international publications were analyzed, of which only 17 were used, which presents reports on antimicrobials, such as β -lactams, which are the main antibacterial agents used in medicine due to their bactericidal effect. bacteriostatic. ESBL-producing bacteria have spread rapidly around the world, indicating the need for continuous monitoring systems and effective infection control measures. In addition, therapeutic options for infections caused by ESBL-producing microorganisms are becoming increasingly limited. Antibiotic use, particularly oxymino-cephalosporins, and hospital transfer are well-defined risk factors for the acquisition of ESBL-producing bacteria.

Key words: bacterial resistance, β -lactam antibiotics, β -lactamases, rational use.



ISSN 2595-5519

1 INTRODUÇÃO

Antibióticos são medicamentos utilizados para prevenir e tratar infecções bacterianas. As infecções são uma das principais causas de morte em todo o mundo em desenvolvimento. Isto é principalmente devido ao surgimento de novos agentes infecciosos e, mais especificamente, devido ao aparecimento de resistência antimicrobiana (WORTHINGTON; MELANDER, 2013).

Os mecanismos de ação dos antibióticos são variados. Os quais incluem: interferência com a síntese da parede celular; inibição da síntese de proteínas; interferência com a síntese de ácidos nucleicos; inibição de uma via metabólica e perturbação da membrana celular (SHAIKH et al., 2015).

Os β -Lactâmicos incluem os grupos das penicilinas, cefalosporinas, monobactâmicos e carbapenemos, e os seus principais mecanismos de ação é a inibição da síntese da parede celular. São os principais agentes antibacterianos utilizados em medicina devido ao seu efeito bactericida, baixa toxicidade e largo espectro de ação (MONIZ et al., 2016).

A resistência aos antibióticos se desenvolve como uma natural consequência da habilidade da população bacteriana de se adaptar. O uso indiscriminado de antibióticos aumenta a pressão seletiva e, ainda, a oportunidade de a bactéria ser exposta aos mesmos. Aquela oportunidade facilita a aquisição de mecanismos de resistência (DEY; RAY; HAZRA, 2015; SAMPAIO; GALES, 2016).

O uso abusivo de antibióticos na medicina humana está colaborando principalmente para esse fenômeno. Há um aumento preocupante da resistência a antibióticos em bactérias que causam infecções na população (SHAIKH et al., 2015). Como o uso de antibióticos está associado à seleção e surgimento de resistência, é essencial otimizar seu uso (SÁNCHEZ-FABRA et al., 2019).

Nessas perspectivas, este trabalho visa relatar as informações recentes sobre resistência aos antibióticos β -lactâmicos e o mecanismo de ação de sua resistência. Além de mostrar a importância das β -lactamases, como principal mecanismo de resistência a estes antibióticos.



ISSN 2595-5519

2 MÉTODO

O estudo trata-se de uma Revisão de literatura composta de pesquisas disponíveis em publicações nacionais e internacionais de artigos científicos. Para obtenção dos dados relacionado o assunto, foi realizado um levantamento bibliográfico juntamente às bases de dados PubMed, BIREME (Biblioteca Virtual em Saúde), Scientific Electronic Library Online (SCIELO) e Google acadêmico. Foram utilizados artigos científicos publicados nos últimos 4 anos (2014 a 2019), porém, necessitou-se utilizar de anos anteriores para uma melhor ênfase do tema e que apresentasse a importância clínica das β -lactamases na escolha de antibióticos para o tratamento das infecções bacterianas. A pesquisa bibliográfica compreende as seguintes partes: identificação do tema, determinação de critérios de inclusão e exclusão de artigos, a leitura prévia dos resumos dos artigos selecionados da pesquisa, discussão das informações alcançadas e apresentação da revisão. As principais palavras-chaves utilizadas nas bases de dados foram: resistência antimicrobiana, antibióticos, β -lactamases e em inglês – antimicrobial resistance, antibiotics e β -lactamases.

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Para realização deste trabalho foram analisados 36 artigos e dissertações de publicações nacionais e internacionais, dos quais foram utilizados apenas 17, onde apresenta relatos sobre antimicrobianos, como os β -lactâmicos, que são os principais agentes antibacterianos utilizados na medicina devido ao seu efeito bactericida e bacteriostático. O grupo de antimicrobianos classificados como β -lactâmicos possui em comum no seu núcleo estrutural o anel β -lactâmico, o qual confere atividade bactericida. Conforme as características da cadeia lateral definem-se seu espectro.

3.1 A situação global da questão de resistência bacteriana

De acordo com a vigilância da OMS dados recentes revelam sobre resistência a antibióticos de altos níveis e uma série de infecções bacterianas graves em países de alta e baixa renda (WHO, 2018). Segundo esta vigilância global (GLASS), os dados mostram uma ampla ocorrência de resistência a antibióticos entre 500.000 pessoas com suspeita de



ISSN 2595-5519

infecções bacterianas em 22 países. As bactérias resistentes mais frequentemente relatadas foram *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pneumoniae*, seguidas por *Salmonella* spp. Os pacientes com suspeita de infecções e a dimensão de bactérias resistentes a pelo menos um dos antibióticos mais usados, variou drasticamente entre diversos países - de zero a 82%. A resistência à penicilina, o medicamento utilizado por décadas em todo o mundo para tratar a pneumonia - variou de 0 a 51% entre os países que divulgaram. E entre 8% a 65% de *E. coli* relacionada a infecções do trato urinário apresentaram resistência à ciprofloxacino, um antibiótico normalmente utilizado para tratar essa condição (WHO, 2018).

Segundo a OMS, algumas infecções mais comuns e possivelmente mais perigosas do mundo estão mostrando-se resistentes aos medicamentos. E o mais sério de tudo, os patógenos não respeitam as fronteiras nacionais. É por esse motivo que a OMS está incentivando os países a estabelecer bons sistemas de vigilância para detectar resistência a medicamentos que possam fornecer dados para este sistema global (WHO, 2018).

3.2 Os β -Lactâmicos

Os β -lactâmicos estão entre os medicamentos mais bem sucedidos no tratamento de infecções bacterianas causadas por numerosas espécies nos últimos 60 anos e representam mais de 65% do mercado mundial de antibióticos, mas têm sido afetados pelo problema do aumento clínico de resistência (WORTHINGTON; MELANDER, 2013).

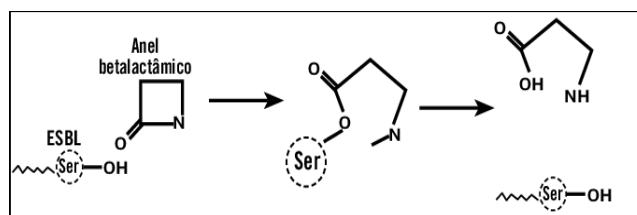
Os β -lactâmicos exercem seus efeitos antibióticos imitando o substrato natural D-Ala-D-Ala da família de enzimas conhecidas como proteínas de ligação à penicilina (PBP), que são responsáveis pela ligação cruzada do componente peptidoglicano da parede celular bacteriana. (KAPOOR; SAIGAL; ELONGAVAN, 2017).

A resistência a antibióticos é a redução na eficácia de um medicamento, como antimicrobiano ou antineoplásico, na cura de uma doença ou condição. Quando o antibiótico não se destina a matar ou inibir um patógeno, o termo é equivalente a falha na dosagem ou tolerância a drogas. Mais comumente, o termo é usado no contexto de resistência que os patógenos "adquiriram", isto é, a resistência evoluiu. Quando um organismo é resistente a mais de um fármaco, diz-se que é multirresistente (SHAIKH et al., 2015).

As β -lactamases são grupos heterogêneos de enzimas capazes de inativar penicilinas, cefalosporinas e monobactames. Estas enzimas, frequentemente produzidas por bactérias Gram-negativas aeróbicas e anaeróbicas, hidrolisam o anel β -lactâmico por hidroxilação irreversível, consequentemente inativando o antibiótico (ABREU et al., 2011).

Os antibióticos β -lactâmicos recentemente desenvolvidos são especificamente projetados para serem resistentes à ação hidrolítica das β -lactamases. No entanto, novas β -lactamases surgiram devido ao uso indiscriminado desses antibióticos. Uma nova classe de agentes antimicrobianos, chamados oximino-cefalosporinas ou cefalosporinas de terceira geração, foi usada como alternativa para tratar infecções graves causadas por bactérias Gram-negativas que produzem β -lactamases de espectro restrito, como TEM (Temoniera), TEM-1 e SHV-1 (ABREU et al., 2011). A produção de β -lactamases constitui o principal mecanismo associado à resistência aos antibióticos β -lactâmicos, como penicilinas, cefamicinas, cefalosporinas, monobactâmicos e carbapenens (SILVA; LINCOPAN, 2012) (Figura 1).

Figura 1: Mecanismo de hidrólise de antibiótico β -lactâmico por ESBL



Adaptado de Livermore (1995) apud Shaikh et al., 2015

Essas enzimas são diversas em estrutura e preferência de substrato e, diante da multiplicidade de β -lactamases descritas, há dois esquemas de classificação. A enzima associa-se não covalentemente ao anel β -lactâmico. O anel é, então, atacado pela hidroxila livre do lado do sítio ativo do resíduo de serina, resultando na formação de um grupo acil-éster. A hidrólise finalmente libera a enzima ativa e o antibiótico hidrolisado inativo, formando água e ácido peniciloico (SILVA; LINCOPAN, 2012).

O mecanismo de ação desse composto se dá pela hidrólise do anel β -lactâmico através da quebra da ligação amida, impossibilitando assim a capacidade de inibição da síntese da parede celular bacteriana, principal forma de ação dessa classe de antibióticos (BERTONCHELI; HÖRNER, 2008). A capacidade da β -lactamase conferir resistência depende do quantitativo de enzima produzido, da capacidade ou não de hidrólise do



ISSN 2595-5519

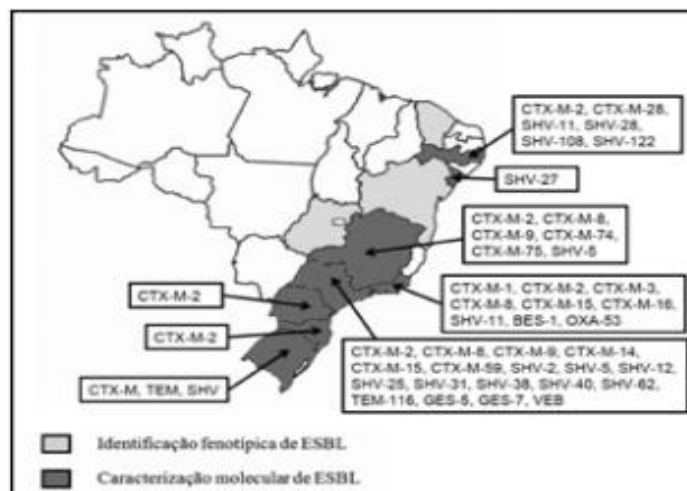
antibiótico em discussão (potência) e da velocidade de penetração do antibiótico na membrana celular externa da bactéria (OLIVEIRA, 2008).

A alteração da permeabilidade da membrana está relacionada a alteração na expressão dos canais de porinas, modificando a penetração e, assim, a ação de diferentes antibióticos. Esse mecanismo é mais comum em bactérias Gram-negativas pois a principal barreira a entrada de antibiótico na bactéria é a membrana externa, estrutura que não existe nas bactérias Gram-positivas (ROSSI; ANDREAZZI, 2005).

As ESBL são definidas como β -lactamases transmissíveis, enzimas capazes de hidrolisar cefalosporinas de terceira e quarta gerações e aztreonam e são inativadas por inibidores específicos, ou seja, clavulanato, sulbactam e tazobactam e que são codificadas por genes que podem ser trocados entre bactérias. E atualmente, mais de 430 ESBL foram caracterizadas, havendo descrição de muitas delas no Brasil (SILVA; LINCOPAN, 2012).

A emergência e a disseminação de β -lactamases de espectro estendido (ESBL) entre os membros da família *Enterobacteriaceae* têm sido descritas mundialmente como ponto de urgência clínica devido à grande incidência desses isolados em infecções relacionadas com a assistência à saúde (IRAS) (SILVA; LINCOPAN, 2012).

As ESBL, constantemente são codificadas por genes presentes em elementos genéticos móveis, como plasmídeos, transposons e integrons, os quais também carregam genes de resistência a outras classes de antibióticos, de forma que o isolamento de cepas produtoras de



Fonte: SILVA et.al, 2012.



ISSN 2595-5519

ESBL multirresistentes é a causa crucial de falha terapêutica, levando ao aumento considerável de morbidade por infecções bacterianas (SILVA; LINCOPAN, 2012).

3.3 E a situação no Brasil?

Nos últimos 30 anos houve disseminação de β -lactamases mediadas por plasmídeos em *Enterobacteriaceae* no Brasil. As β -lactamases de espectro estendido (ESBL) são amplamente disseminadas no ambiente hospitalar e são detectadas em menor frequência no cenário comunitário (SAMPAIO; GALES, 2016). De acordo com Agência Nacional de Vigilância Sanitária,

A ocorrência de infecções relacionadas à assistência à saúde é uma situação muito prevalente nos serviços de saúde brasileiros, levando ao uso das mais diversas classes de antimicrobianos em grandes proporções, o que favorece a ocorrência de resistência microbiana –um grave problema de saúde pública em todo o mundo. O combate à emergência e propagação de bactérias resistentes aos antimicrobianos e ao desenvolvimento de novos mecanismos de resistência requer uma abordagem conjunta de vários segmentos governamentais e da sociedade, além de envolver a necessidade de proposição de políticas que resultem em um amplo investimento em pesquisas, na aquisição de tecnologias e no desenvolvimento de recursos humanos (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILANCIA SANITÁRIA (ANVISA), 2017, p. 6).

Pautada nos compromissos internacionais e nacionais, o governo brasileiro vem instituindo as leis e Programa Nacional, através da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), onde elaborou o Plano Nacional para a Prevenção e o Controle da Resistência Microbiana nos Serviços de Saúde, que tem como foco o estabelecimento de ações de prevenção e o controle da resistência microbiana nos serviços de saúde do país (SAMPAIO; SANCHO; LAGO, 2018).



ISSN 2595-5519

As regulamentações brasileiras sobre o uso de antimicrobianos e as principais normas federais relativas a medicamentos, estão dispostas no Quadro 1.

Quadro 1. Principais regulamentações relacionadas a medicamentos

1964	Decreto nº 53.612 – Institui a primeira Relação Nacional de Medicamentos Essenciais.
1971	Decreto nº 68.806 – Criação da Central de Medicamentos (Ceme).
1973	Lei nº 5.991 – Dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos, correlatos e dá outras providências. Decreto nº 72.552 – Institui o primeiro plano diretor de medicamentos.
1976	Lei nº 6.360 – Dispõe sobre a vigilância sanitária de medicamentos.
1990	Lei nº 8.080 – Lei orgânica da saúde – Inclui no campo de atuação do Sistema Único de Saúde a execução de ações de assistência terapêutica integral, inclusive farmacêutica, e a formulação da política de medicamentos.
1993	Decreto nº 793 – Altera os Decretos nº 74.170, de 10 de junho de 1974, e 79.094, de 5 de janeiro de 1977, que regulamentam, respectivamente, as Leis nº 5.991, de 17 de janeiro de 1973, e 6.360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências.
1998	Portaria nº 3.916 – Aprova a Política Nacional de Medicamentos.
1998	Portaria nº 344 – Dispõe sobre medidas de fiscalização de substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial.
1998	Portaria nº 802 – Institui o sistema de controle e fiscalização em toda a cadeia dos produtos farmacêuticos.
1999	Lei nº 9.782 – Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, criando a Anvisa.
1999	Lei nº 9.787 – Altera a Lei nº 6.360/76, que dispõe sobre a vigilância sanitária e estabelece o medicamento genérico.
2001	Resolução CNS nº 311 – I Conferência Nacional de Assistência Farmacêutica.
2004	Resolução nº 338 – Aprova a Política Nacional de Assistência Farmacêutica.
2006	Decreto nº 5.813 – Institui a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos.
2007	RDC nº 27 – Dispõe sobre o Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados – Revogada.
2010	RDC nº 44 – Dispõe sobre o controle de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos, de uso sob prescrição, isoladas ou em associação.
2011	RDC nº 20 – Dispõe sobre o controle de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos, de uso sob prescrição, isoladas ou em associação.
2014	RDC nº 22 – Dispõe sobre o Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC) e revoga a Resolução de Diretoria Colegiada nº 27.

Fonte: SAMPAIO; SANCHO; LAGO (2018).

Como podemos observar no Quadro 1, em 1998 a Portaria SVS/MS nº 344, estabeleceu a fiscalização de substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial, porém, é uma das poucas regulamentações realmente fiscalizadas por órgão de vigilância sanitária.

E dezenove anos após, a Portaria SVS/MS nº 344/2007, foi estabelecida a obrigatoriedade do envio destes dados para o Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC). Contudo, apenas em 2010, houve uma ação da vigilância sanitária referente ao controle da prescrição e dispensação dos antimicrobianos. A RDC nº 20/2011 visa promover o uso racional dos antimicrobianos em farmácias e drogarias privadas, nas quais o controle da utilização de medicamentos é ainda mais difícil do que na área hospitalar. Em 2017, a ANVISA elaborou o Plano de Ação da Vigilância Sanitária em Resistência aos Antimicrobianos que norteará a atuação da Agência frente a esse urgente



ISSN 2595-5519

desafio da saúde pública (ANVISA 2017). No país, entre 2009 e 2010, foram notificados 157 casos de infecções por bactérias multirresistentes no Distrito Federal e 70 casos em São Paulo e, destes, 24 resultaram em óbito (SAMPAIO; SANCHO; LAGO, 2018).

Considerando a gravidade deste problema de saúde pública a ANVISA relatou que:

Diante do exposto, e baseados nos objetivos propostos pela OMS, na situação epidemiológica da resistência microbiana nacional e na realidade dos serviços de saúde brasileiros, foram propostos os objetivos do Plano Nacional de Prevenção e Controle de Resistência Microbiana em Serviços de Saúde a fim de se direcionar estratégias e ações para detectar, prevenir e controlar a disseminação de microrganismos resistentes, de forma sistemática, célere e com ações baseadas em evidências científicas e dados laboratoriais, a serem desenvolvidas em conjunto com os diversos atores envolvidos, em especial com as Coordenações Estaduais, Distrital e Municipal de Controle de Infecção Hospitalar e com as Comissão de Controle de Infecção Hospitalar dos serviços de saúde do país (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILANCIA SANITÁRIA (ANVISA), 2017, p. 10).

Em 2013, foi publicado no primeiro relatório da Rede Nacional de Monitoramento de Resistência dados dos fenótipos de resistência de 19.009 microrganismos responsáveis por causarem infecções primárias de corrente sanguínea em UTIs brasileiras (ANVISA, 2017). De acordo com os dados disponíveis no trabalho publicado por SILVA et.al, 2012, há regiões do Brasil com relatos sobre a existência dessas resistências e estudos em relação à distribuição de ESBL em Enterobacteriaceae nas regiões Sul, Sudeste e Nordeste.

Resumidamente, as resistências antimicrobianas no Brasil de Enterobacteriaceae, é um problema muito sério e necessita de uma ação de urgência para que não tenha piora. Dessa forma, encontra-se uma necessidade de regulamentação dos antimicrobianos em todo o País, com intuito de minimizar a disseminação de bactérias resistentes e o uso indiscriminado desta classe, com base nos panoramas gerais de epidemiologia das ESBL no Brasil, enfatizando os impactos clínicos (MONIZ et al., 2016; RUGINI et al., 2015; SAMPAIO; GALES, 2016).

3.4 Fatores de risco para contrair infecções pelas bactérias produtoras de ESBLs

Os principais fatores de risco para colonização ou infecção por bactérias produtoras de ESBL são uso prévio de antibióticos, presença de dispositivos invasivos, como cateteres, internação prolongada, hospitalização prévia, atraso no tratamento adequado, presença de úlceras e permanência na UTI (ABREU et al., 2011; GRAM-NEGATIVE, 2008; KOGA et al., 2005; SAMPAIO; GALES, 2016; SHAIKH et al., 2015).



ISSN 2595-5519

3.5 Importância na detecção de amostras clínicas para tratamentos recomendados

A exposição persistente de cepas bacterianas a uma multiplicidade de β -lactâmicos induziu produção dinâmica e contínua e mutação de β -lactamases nestas bactérias, expandindo sua atividade mesmo contra os antibióticos β -lactâmicos recentemente desenvolvidos. O tratamento desses múltiplos organismos resistentes a drogas é uma preocupação científica profunda. No nível de uma escala geográfica mais ampla, a incidência de organismos produtores de ESBL é difícil de resolver devido a várias razões, dificuldade em detectar a produção de ESBL e inconsistências no relato (SHAIKH et al., 2015).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Bactérias produtoras de ESBL espalharam-se rapidamente em todo o mundo, indicando a necessidade de sistemas de monitoramento contínuo e medidas efetivas de controle da infecção. Além disso, as opções terapêuticas para infecções causadas por microrganismos produtores de ESBL estão se tornando cada vez mais limitadas. O uso de antibióticos, particularmente as oximino-cefalosporinas, e a transferência hospitalar são fatores de risco bem definidos para a aquisição de bactérias produtoras de ESBL.

REFERÊNCIAS

ABREU, A. G. et al. Nosocomial infection and characterization of extended-spectrum β -lactamases-producing Enterobacteriaceae in Northeast Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 44, n. 4, p. 441–446, ago. 2011.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILANCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Plano Nacional para a Prevenção e o Controle da Resistência Microbiana nos Serviços de Saúde**. Brasília - DFANVISA, , 2017. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/271855/Plano+Nacional+para+a+Prevenção+e+o+Controle+da+Resistência+Microbiana+nos+Serviços+de+Saúde/9d9f63f3-592b-4fe1-8ff2-e035fcc0f31d>>.

BERTONCHELI, C. DE M.; HÖRNER, R. Uma revisão sobre metalo- β -lactamases. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 44, n. 4, p. 578–599, 2008.

DEY, D.; RAY, R.; HAZRA, B. Antimicrobial activity of pomegranate fruit constituents against drug-resistant Mycobacterium tuberculosis and β -lactamase producing Klebsiella



ISSN 2595-5519

pneumoniae. **Pharmaceutical biology**, p. 1–7, 10 abr. 2015.

GRAM-NEGATIVE, M. Risks of extended-spectrum beta-lactamases. **Drug and therapeutics bulletin**, v. 46, n. 3, p. 21–4, mar. 2008.

KAPOOR, G.; SAIGAL, S.; ELONGAVAN, A. Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians. **Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology**, v. 33, n. 3, p. 300–305, 2017.

KOGA, T. et al. In vitro and in vivo antibacterial activities of CS-023 (RO4908463), a novel parenteral carbapenem. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 49, n. 8, p. 3239–3250, 2005.

MONIZ, S. et al. Prevalência de β -Lactamases de espectro estendido (ESBL) e Carbapenemases (KPC) em Escherichia Coli e Klebsiella Pneumoniae no Laboratório BMAC - Análise retrospectiva de 2011 a 2015. **Acta Farmacêutica Portuguesa**, v. 5, n. 1, p. 45–51, 2016.

OLIVEIRA, K. R. P. **β -lactamases na família Enterobacteriaceae: Métodos de detecção e prevalência**. [s.l.] Rio Grande do Sul, 2008.

RUGINI, C. L. et al. Occurrence and sensitivity profile of extended spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae at a tertiary hospital in Southern Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 48, n. 6, p. 692–698, dez. 2015.

SAMPAIO, J. L. M.; GALES, A. C. Antimicrobial resistance in Enterobacteriaceae in Brazil: focus on β -lactams and polymyxins. **Brazilian journal of microbiology : [publication of the Brazilian Society for Microbiology]**, v. 47 Suppl 1, n. Suppl 1, p. 31–37, dez. 2016.

SAMPAIO, P. DA S.; SANCHO, L. G.; LAGO, R. F. DO. Implementação da nova regulamentação para prescrição e dispensação de antimicrobianos: possibilidades e desafios. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 26, n. 1, p. 15–22, 2018.

SÁNCHEZ-FABRA, D. et al. La formación de grado en enfermedades infecciosas, resistencia y uso de antibióticos desde la perspectiva de los estudiantes de Medicina. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, v. 37, n. 1, p. 25–30, 2019.

SHAIKH, S. et al. Antibiotic resistance and extended spectrum beta-lactamases: Types, epidemiology and treatment. **Saudi Journal of Biological Sciences**, v. 22, n. 1, p. 90–101, 2015.

SILVA, K. C. DA; LINCOPAN, N. Epidemiologia das betalactamases de espectro estendido no Brasil: impacto clínico e implicações para o agronegócio. **Bras Patol Med Lab**, v. 48, n. 2, p. 91–99, 2012.

WORTHINGTON, R. J.; MELANDER, C. Overcoming resistance to β -Lactam antibiotics. **Journal of Organic Chemistry**, v. 78, n. 9, p. 4207–4213, 2013.



ISSN 2595-5519

WHO. World Health Organization. **Altos níveis de resistência a antibióticos encontrados em todo o mundo, mostram novos dados.** Disponível em: <https://www.who.int/news-room/detail/29-01-2018-high-levels-of-antibiotic-resistance-found-worldwide-new-data-shows>. Acesso em: 22 abr 2019.